

ANNÉE 1940 - 41

THÈSE

N°

320

POUR LE TITRE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée

PAR

LÉON GILBERT ATTUIL

né le 20 Août 1914 à ORAN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital Franco-Musulman

SUR

“ LE SYNDROME DES
SCLÉROTIQUES BLEUES ”

Président de Thèse :

Monsieur le Professeur VELTER



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR - VALLERY - RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉLANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE . . . Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY . . . Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET . . . Bactériologie.
 BOULANGER . . Chimie.
 BOULIN . . . Pathologie médicale.
 BROUET . . . Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CACHERA . . . Pathologie médicale.
 CORDIER . . . Anatomie.
 COSTE . . . Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE . . . Anatomie pathologique.
 DELAY . . . Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.). Physique.
 DESOILLE . . . Médecine légale.
 DIGONNET . . . Obstétrique.
 DOGNON . . . Physique.
 FEVRE . . . Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO Patholog. chirurgicale
 GALLIARD . . . Parasitologie.
 GARCIN . . . Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS Anatomie
 pathologique.
 GAYET . . . Physiologie.
 DE GENNES . . Pathologie médicale.

MM.

GIROUD . . . Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LACOMME . . . Obstétrique.
 LANTUÉJOUL . . Obstétrique.
 LAVIER . . . Parasitologie.
 LELONG . . . Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE . . . Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY . . Pharmacologie.
 MARCHAL . . . Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX . . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET . . Pathologie médicale.
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
 PATEL . . . Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale
 RENARD . . . Ophtalmologie.
 RICHET . . . Physiologie.
 SÉNÈQUE . . . Pathologie chirurgicale.
 SICARD . . . Pathologie chirurgicale.
 SOULIE . . . Pathologie médicale.
 SUREAU . . . Obstétrique.
 TURPIN . . . Pathologie médicale.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER . . . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 VAUDESCAL . . Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

M		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET. . . .	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA. . . .		CADENAT. . . .	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . .	
CHEVALLIER . .		de GAUDART	
DONZELOT . . .		d'ALLAINES	
DUVOIR. . . .		LEVEUF. . . .	
GASTINEL. . . .		MOULONGUET	
HUGUENIN . . .		MOURE	
LAROCHE (G.)		QUENU	
LIAN.			
MOREAU			
PIÉDELIÈVRE.			
SÉZARY. . . .			

MM.

ECALLE. . . .	} Clinique obstétricale.
METZGER. . . .	
PORTES. . . .	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine : je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552809_0113

CETTE THÈSE EST DÉDIÉE

A LA MÉMOIRE DE

MA MAMAN CHÉRIE

A mes Amis

A mes Collègues de
l'Hôpital Franco-Musulman

A Monsieur
le Professeur VELTER

Professeur de Clinique Ophtalmologique
à la Faculté de Paris

*qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Qu'il trouve ici, avec nos remer-
ciements, l'expression de notre
reconnaissance et de nos sentiments
respectueux.*

A Monsieur
le Docteur MORARD

Ancien Chef de Clinique
à la Faculté d'Alger
Ophtalmologiste de l'Hôpital civil d'Oran

*qui nous a inspiré cette thèse en
nous aidant de ses précieux conseils
au cours de son élaboration,*

*nous lui exprimons notre profonde
gratitude.*

A Monsieur
le Docteur G. GAMATTE

Ancien interne des Hôpitaux d'Alger
Médecin de l'Hôpital civil d'Oran

*qui nous a toujours réservé le
meilleur accueil dans son service
et nous a enseigné les premiers
éléments de médecine.*

A nos Maîtres des Hôpitaux :

Monsieur le Professeur CLERC,
Monsieur le Professeur OMBREDANNE,
Monsieur le Docteur Louis RAMON,
Monsieur le Docteur PRELAT,
Monsieur le Professeur NOBÉCOURT,
Monsieur le Professeur LENORMANT,
Monsieur le Docteur JACOB,
Monsieur le Docteur MACHTOU.

A nos Maîtres de la Faculté

en hommage respectueux.

CHAPITRE PREMIER

Historique de la Maladie

Le syndrome des sclérotiques bleues est assez curieux et il mérite une mention spéciale pour chaque élément de sa triade.

Il a dès le XVIII^e siècle attiré l'attention des cliniciens :

Dans les observations de Amant (1716) de Bordenave (1763) de Henckel (1762) et de Ekmann (1788) l'Aspect bleu des sclérotiques est décrit, sans toutefois aucune considération sur la pathogénie ou les particularités physio-pathologiques de l'affection.

Lobstein en 1829-33 parle dans son traité d'Anatomie pathologique de la fragilité osseuse qu'il décrit la dénommant ostéopsathyrose. Il note déjà son caractère familial.

Von Ammon le premier en 1841 parle du syndrome des sclérotiques bleues qu'il isole du cadre nosologique des affections oculaires. Eddowes en 1901 signale la coexistence de la fragilité osseuse et des sclérotiques bleues en montrant le caractère héréditaire et familial. Enfin Van Der Hoeve et De Kleyn en 1916, après que Adair Dighton et Behr 1912-13 avaient signalé la fréquence de la surdité chez les sujets ayant les sclérotiques bleus, imposent un troisième élément au syndrome.

Ainsi se trouve constituée la triade de la maladie :

- I. La coloration bleue des sclérotiques.
- II. La fragilité osseuse justifiant la fréquence et la multiplicité des fractures chez les sujets atteints de cette affection.
- III. L'hypoacousie que Van Der Hoeve attribuait à une otosclérose et qui actuellement semble avoir pour origine non seulement des troubles de l'ostéogénèse des osselets de l'oreille moyenne mais bien aussi quelquefois des lésions de l'oreille interne.

Les troubles des phanères signalés par Grocco en 1920 sont de nouveau mentionnés en 1922 dans les observations de Gutzeit et Weill qui les décrivent en détail, et actuellement ils semblent exister chez chaque sujet atteint du syndrome.

Se manifestant plus ou moins discrètement, quelquefois même dominant le tableau clinique de la maladie, nous insisterons donc sur la

constance de ces troubles qui associés aux trois autres signes pourraient servir à caractériser l'affection.

Les travaux modernes de Gallenza R. et Pallestrini insistent sur le caractère héréditaire du syndrome qui semble se transmettre de génération en génération, obéissant aux lois de Mendel.

Ainsi apparaît bien constituée cette affection qui mérite l'attention non seulement de l'ophtalmologiste, du médecin, du chirurgien mais bien aussi celle du spécialiste dans le domaine de l'embryologie et de l'histologie lorsqu'il s'agit d'éclaircir le problème de la pathogénie de la maladie, ou d'envisager des sanctions thérapeutiques.

Plan

Nous ferons d'abord un résumé des principales observations qui ont marqué les différentes étapes du syndrome. Résumé que nous ferons cadrer dans un tableau synoptique.

Nous ferons une étude clinique en détaillant tous les signes de la maladie, après avoir présenté nos observations personnelles. Nos investigations seront appuyées par des examens radiologiques, histologiques, biochimiques.

Nous montrerons le caractère familial et héréditaire de la maladie.

Nous développerons les différentes théories visant la pathogénie de l'affection.

Nous concluerons par quelques considérations sur la thérapeutique à instituer au cours du syndrome.

1917. Voorhoeve signale un cas avec sclérotiques bleues, fragilité osseuse et rachidisme, surdité labyrinthique et hémophilie.

Rotschild étudie le cas d'une fillette présentant un embryotoxon, strabisme divergent et ayant eu cinq fractures.

Hess insiste sur la débilité intellectuelle qui semble caractériser la plupart des sujets atteints du syndrome.

Colby insiste sur la fréquence des fractures de la boîte crânienne.

1918. Bolten présente une fillette de seize mois ayant les sclérotiques bleues et du Nistagmus, il signale la fréquence au cours du syndrome, de l'altération des glandes endocrines.

1920. Frontali nous parle d'une fillette de trente trois jours ayant les yeux gris azur et ayant déjà présenté quatre fractures. Il étudie l'action des courants électriques sur les muscles et trouve une diminution de l'excitabilité au courant faradique et galvanique, inversion de la formule dans la plupart des muscles excités.

Ce nourrisson ne tarde pas à mourir et après autopsie on note : dégénérescence scléreuse du thymus ; à la section de l'os : aspect spongieux, périoste très mince, à l'examen histologique : absence de lamelles osseuses, pas de canaux de Havers, diminution des ostéoblastes, rares ostéoclastes.

Grocco la même année signale la fragilité excessive des dents.

1921. Blegvad-Olaf-Haxthausen insistent sur les troubles des phanères qu'ils décrivent dans leur observation, ils signalent un cas de cataracte zonulaire.

Naber démontre histologiquement l'existence d'otosclérose.

1922. Canelli et Audo Gianotti font une étude histologique détaillée de l'os : cartilage normal, grosse décalcification, points d'ossification à persistance marquée et tardive.

Ruttin insiste sur l'otosclérose qu'il constate histologiquement avec éburnation du rocher.

Weil présente deux cas où il note une friabilité excessive des dents.

Gutzeit signale le cas d'une jeune fille de 19 ans ayant un crâne rachitique, avec selle turcique aplatie, présentant de la calvitie et une chute prématurée des dents, l'auteur note de plus une hydrocéphalie.

1923. A.F. Klerker présente un nourrisson qu'il a suivi de 4 à 7 mois et chez qui il a fait pratiquer tous les examens de laboratoire à la recherche d'un déficit minéral ou organique pour expliquer la fragilité osseuse.

I. Brahim parle dans son observation d'une fillette de 11 ans ayant les sclérotiques bleues des fractures multiples et il signale l'action favorable du Strontium sur la fragilité osseuse.

1924. Pfeffer fait une étude détaillée de l'ostéogenèse sur 5 cas et conclue à une diminution de la consistance du tissu de soutien et à une fragilité particulière des épiphyses.
- Wagoner signale le cas d'un nègre de 38 ans ayant présenté 45 fractures.
- Loschnée insiste sur la fréquence des fractures et des luxations, sur le caractère héréditaire de la maladie et émet le premier l'hypothèse d'une hypoplasie du tissu mésenchymateux.
- Castelli présente une jeune fille de 20 ans ayant les sclérotiques bleu foncé, une taille petite, une hernie ombilicale. Elle a présenté 17 fractures, insuccès des thérapeutiques phosphorées et thymiques.
1925. Ferri examine un enfant de 4 mois qui a très peu d'intervalle accumule 7 fractures dont une intra-utérine et une autre pendant le travail, il signale l'action particulièrement heureuse des rayons ultra-violet sur la fragilité osseuse, amélioration constatée cliniquement et chimiquement par un équilibre entre le calcium ionisé et le calcium total.
- Stobie fait mention de l'Arbre généalogique d'une famille dans laquelle le syndrome s'est transmis pendant 5 générations, atteignant avec la même fréquence hommes et femmes, tous étaient atteints d'affection oculaire, de fragilité osseuse, d'hypoacousie et de fragilité et défection dentaire sur lequel l'auteur insiste. Dans tous les cas il y avait déformation crânienne et cyphose.
- Ratner trouve à l'autopsie d'une femme porteur de sclérotiques bleues, outre une tumeur du cerveau moyen, une dégénérescence colloïdale de la thyroïde une dégénérescence fibreuse des ovaires.
- Bernaùd insiste sur le caractère héréditaire du syndrome en étudiant trois générations d'une famille, décrit la triade de la maladie en parlant de la fréquence des troubles de la dentition, il explique l'affection par une hypoplasie du tissu mésenchymateux.
- Wiechmann et Paul insistent sur les troubles du métabolisme calcique et expliquent l'origine de l'affection par la théorie biochimique.
1926. Stiefler décrit quelques cas typiques de sclérotiques bleues, insiste sur la fréquence et le facteur héréditaire qui semblent régir les troubles psychiques.
- Kaznelson émet l'opinion de l'origine parathyroïdienne du syndrome.
- Gunpleger explique le syndrome par une hypoplasie du tissu mésenchymateux.
- Hesberg amené à encléver un œil panophtalmique a fait un examen histologique et note sclérotique très mince. Existence d'un Keratocone.
- Fahr note dans un cas des troubles osseux marqués avec hypertrophie de la thyroïde et du thymus.

1927. Foote réalise expérimentalement la fragilité osseuse chez un chien en faisant l'ablation des thyroïdes et parathyroïdes.

Terrien, Sainton et Weill présentent deux cas typiques du syndrome chez la mère et la fille, le réflexe oculo-cardiaque était nettement inversé.

1928. Hein cite le cas d'un nourrisson chétif né précocement (8 mois) pesant 3 kilos et ayant présenté en moins d'un an 9 fractures très vite consolidées. Mort de pneumonie à l'âge de 2 ans l'autopsie a montré un gros thymus et des cals fibreux aux points de fracture.

Moller étudiant les cas de 3 familles note une hypercalcémie.

Maciotta étudie le cas d'un nourrisson de 49 jours présentant des sclérotiques bleues et 22 fractures constatées radiologiquement. Les dosages biochimiques montrent une hypercalcémie chez le nourrisson aussi bien que chez la mère et le père :

Calcium	150 mill.	$\frac{9}{100}$	Calcium dans le sang de la mère :
Mg	10 mill.	$\frac{81}{100}$	170 mill. $\frac{9}{100}$
Sodium	450 mill.	$\frac{2}{100}$	Calcium dans le sang du père :
Cholestérol	0 gr.	$\frac{96}{100}$	170 mill. $\frac{9}{100}$

La réaction du sang tend légèrement vers l'acidose, le Wassermann et le Menicke sont négatifs.

Citons les observations de Sicard, Paral et Bize, Apert, Mlle Bach et Oudinet.

1929. Sicard, Haguenau et Gilbert Dreyfus rapportent l'observation d'une femme de 54 ans, porteur de sclérotiques bleues ainsi que ses 4 enfants, qui présentait hypoacousie droite et déformation cranienne notable, pas de fracture ni luxation, dents cariées, à la radio les diaphyses sont transparentes, calcémie et réserve alcaline normales.

Terriens, Sainton et Weill présentent une famille : la mère est très sourde a les yeux bleus et a eu plusieurs fractures spontanées. Elle a 5 frères et sœurs dont deux ont les yeux très bleus, une est sourde sans avoir jamais eu de fracture, une autre entend bien mais a déjà eu 3 fractures.

La fille a 12 ans $\frac{1}{2}$ et présente les mêmes signes que la mère. Il existe en outre une laxité anormale des ligaments articulaires et une réfectivité tendineuse exagérée. Le réflexe oculo cardiaque est inversé chez la mère et chez la fille. Les auteurs pensent à une origine endocrino-sympathique ou peut être s'agit-il d'un trouble de la fonction parathyroïdienne qui joue un rôle important dans le métabolisme du calcium.

Lesne, Huteneil et Mlle Dreyfus See rapportent le cas d'un nourrisson ayant les sclérotiques légèrement bleutées, des fractures multiples. Sans aucun signe d'Hérédosyphilis, a été amélioré par une thérapeutique calcique et d'ergostérine irradiée la calcémie qui était à 0,110 monta à 0,121.

1930. Kompaneyetz fait une étude détaillée des signes auditifs, note dans un cas une enkylose stapédo vestibulaire dans un autre cas des lésions de l'oreille moyenne dans 4 cas, il note une otosclérose, l'auteur incrimine ces lésions à une altération du tissu mésenchymateux.

Brontowkaja mentionne dans 5 observations la description de syndromes complets avec développement défectueux de la dentition, l'examen oculaire montre mégalocornée et embryotoxon.

Breuer insistant sur la fragilité osseuse qui semble due à une hypoplasie du tissu mésenchymateux traite 3 cas par les sels de Strontuun et obtient de bons résultats.

Fischer incrimine le syndrome à une altération non encore démontrée de lobe antérieur de l'hypophyse.

Laignier dans sa thèse rapporte plusieurs observations personnelles. L'observation III concerne une femme de 43 ans à thyroïde légèrement hypertrophiée. Métabolisme basale + 6 %, c'est une anxieuse nerveuse présentant des idées de suicide.

1931. Tanturri fait une étude détaillée des cas d'une famille pendant trois générations, recommande toujours un examen complet des malades à la recherche de lésions souvent latente. Il conclue à l'origine endocrine ou biochimique de la maladie.

Friedberg étudie 5 cas d'une façon complète, fait tous les dosages biochimiques du sang, les trouve normaux, discute toutes les théories.

Retenant les troubles des Phanères et des dérivés ectodermiques, émet le premier la théorie d'une altération mésenchymo ectoder-mique.

Sorrentino étudie le cas d'un nourrisson mort peu de temps après la naissance et qui présentait des sclérotiques bleues et déjà 5 fractures.

Il fait l'étude histologique de ses glandes à sécrétion interne, seul le thymus présentait des altérations notables avec une atrophie nette (pesant 2 g. 5 au lieu de 20 gr.).

1932. On note les observations de Ottley.

Glover décrivant le cas de deux jumelles particulièrement amétropes.

Gyllensward signalant une hydrocéphalie.

Sverdlöv qui incrimine la thyroïde dans le syndrome.

Loddoni qui remarque cette affection avec prédilection chez les sujets sous alimentés.

A. Brazzini,

Hugues, P. Cazejust, H. Viallefont et Ratié publient l'observation détaillée d'une malade de 38 ans très petite (1 m. 44) et qui présentait outre la triade typique du syndrome de Van der Hoeve, des troubles mentaux réalisant un tableau assez caractéristique du syndrome schizo phrénique à début mélancolique, tous les examens pratiqués n'ont montré qu'une hypercalémie 0 gr. 155 %₀₀.

L'hérédité était indéniable, le père présentait lui aussi les sclérotiques bleues.

La même année H. Viallefont présente une espagnole de 35 ans qui avait une hyperpigmentation de la région oculaire, des segments de la région orbitaire ainsi que de la partie antérieure de la sclérotique (de coloration bleu foncé).

L'auteur insiste sur le fait que cette hyperpigmentation est un accident local et n'a rien à voir avec l'amincissement des sclérotiques bleues lesquelles sont souvent associées à des perturbations du squelette.

1933. Toth examine une malade de 47 ans qui avait 13 filles ayant les sclérotiques bleues, fragilité osseuse et une dentition défectueuse.

Majewsky présente une femme de 60 ans sourde. Avec les sclérotiques bleues et une cataracte, il étudie son arbre généalogique sur 3 générations.

Fiszmann étudie le cas d'une femme âgée de 90 ans et sourde depuis 4 ans, étudiant son arbre généalogique, il constate que dans la deuxième et troisième générations la mortalité infantile était de 70 %, sur les 50 sujets que comprenaient ces 3 générations, le caractère héréditaire prédominant était schématisé par les fractures multiples et les déflections dentaires.

Attiah fait des dosages biochimiques sans apporter d'élément nouveau.

Mapétiol incrimine le syndrome à une altération des glandes endocrines et du corps thyroïdien particulier qui secondairement retentirait sur le développement du tissu mésenchymateux.

Lannois et Gaillard notent un cas de Kératite Parenchymateuse.

Mondor et Sicard présentent une observation très détaillée concernant une femme de 50 ans ayant les sclérotiques d'un bleu ardoisé et ayant présenté 9 fractures dues à des causes minimes.

Ils signalent un gérontoxon, décrivent en détail l'anomalie et la déformation osseuse : crâne à rebord, la dentition est cariée et défectueuse, raideur et fragilité de la chevelure, ongles cassants. Hypoacousie de l'oreille droite.

Les recherches de laboratoire très poussées portant sur le sang, le liquide céphalo rachidien, les urines, complétées par l'étude de la contractilité électrique des muscles, la biopsie d'un fragment d'os, de thyroïde et de parathyroïde n'apportent aucun élément nouveau concernant la pathogénie de la maladie.

Gallenga R. signale le cas d'une malade de 59 ans ayant les sclérotiques bleues et une forte myopie (15 dysp) un glaucome et l'existence d'un gerotoxon, d'un embryotoxon. Après trépanation d'Elliot il a pu faire une étude histologique de la sclérotique qu'il trouve amincie.

Goin place l'ostéopsathyrose et l'ostéogénèse imparfaite sur le même plan, lorsque cette ostéopsathyrose s'accompagne de sclérotiques bleues, elle est héréditaire sinon elle ne l'est pas du point de vue thérapeutique il préconise l'action favorable de l'Héliothérapie, des sels de chaux et de l'extrait de thymus frais.

1934. Rubini partisan de la théorie dualiste en ce qui concerne la fragilité osseuse fait une distinction entre ostéopsathyrose et ostéogénèse imparfaite.

Straeten décrit le syndrome signale une augmentation du périmètre du crâne avec aplatissement latéral.

Kaplan établit un parallèle entre fragilité osseuse et cycle menstruel il préconise l'action favorable des extraits ovariens.

Hirschmann étudie six patients atteints du syndrome il insiste sur la fréquence des troubles des phanères soutient la théorie germinale, la triade symptomatique ne suffirait pas à caractériser la maladie.

Desoff étudie le cas d'une enfant de 7 ans ayant le syndrome complet avec quelques particularités oculaires : sclérotiques bleues ardoisé mégalo-cornée embryotoxon et astigmatisme élevé, à l'œil gauche : Keratocone.

Casanovas présente un nourrisson de 9 mois atteint du syndrome insiste sur son aspect chétif et sa petite stature, il ne tarde pas à mourir et à l'autopsie il constate une altération de la glande thyroïde.

Notons enfin les observations de Galeazzi, de H. Arnett, de Bonnet et Paufigue.

De Sorrentino signalant un cas d'hypertrophie du thymus.

De Bonnet et Wertheimer.

1935. Cordero étudie 5 malades appartenant à la même famille et étudie leur Arbre généalogique remontant à 5 générations, montre l'hérédité de la maladie et sa transmissino suivant le mode mendélien.

De Alméidas présente un cas avec la triade complète, fracture du cubitus et fracture de jambe.

Mukerjee S. K. cite le cas d'une jeune fille de 18 ans chez qui les signes osseux sont résumés par un épaississement des os larges.

La marche est pénible et difficile, B. W. et Kahn sont très positifs. A la radio on note une ostéodystrophie nette des divers os.

Rangachariv signale un cas de subluxation du cristallin chez un jeune indou de 13 ans. Il note de plus une excavation de la papille ostéoporose de la base du crâne, gliome du chiasma, avec élargissement de la selle turcique dépôts calcaires.

1936. Nous notons les observations de Bonnet, Mlle Bussy et Magnarel.

1937. Agnantes cite un cas où le syndrome s'accompagnait d'une opacification de la cornée occupant les deux tiers inférieurs tout en laissant au niveau de l'aire pupillaire et un peu plus bas une zone ovale intacte par laquelle le secteur inférieur de la pupille se distingue assez bien; le trou uval transparent est tout à fait limité et semble tracé par un dessicateur, hypothonie.

L'auteur exclue l'hypothèse d'une Kératite interstitielle.

1938. J. S. Charamis étudie quatre générations d'une même famille, insiste sur le caractère héréditaire de l'affection.

1939. Morard étudiant les manifestations oculaires dans les dystrophies osseuses, distingue le syndrome de Van Der Hoeve qu'il classe dans les dystrophies généralisées, il rappelle succinctement les signes, rappelle une observation personnelle, discute les différentes théories pour s'arrêter à la théorie germinale ou de l'hypoplasie mensenchymo ectodermique qui semble le mieux expliquer l'origine de l'affection.

Observations Personnelles

1^{re} Observation.

M... Elie 11 ans, jeune israélite d'origine marocaine, vient consulter le 27 avril 1938 pour trachome.

Il présente en effet un trachome au stade II avec pannus incipient astigmatisme irrégulier.

L'accuité visuelle est réduite de 1/10^e à droite, 2/10^e à gauche après correction d'un astigmatisme myopique composé :

$$\text{OD} = (\text{cyl} - 1 \text{ axe } 90^{\circ}) = \text{sph} - 3,5 \text{ V} = 3/10^{\text{e}}$$

$$\text{OG} = (\text{cyl} - 1 \text{ axe } 90^{\circ}) = \text{sph} - 3,5 \text{ V} = 4/10^{\text{e}}$$

Nous sommes frappés par la couleur bleu intense des sclérotiques de notre petit malade.

Cette coloration parfaitement uniforme s'étend à toute la portion visible de la sclérotique.

Par ailleurs l'examen oculaire montre une Hypéremie des papilles avec veines turgescentes.

L'enfant a 3 frères et sœurs normalement constitués.

Le père est atteint de strabisme convergent.

La mère ne présente aucune anomalie.

L'interrogatoire nous apprend que dans son jeune âge il a fait une chute dont il reste une cicatrice sur le front. A cette occasion les parents ont noté un écoulement sanguin par l'oreille droite.

Le choc ne semblait pas assez violent pour justifier une fracture du rocher.

L'enfant a marché très tard, avec difficulté. Son père a garni ses chaussures d'attelles métalliques pour maintenir les chevilles.

L'examen général révèle des anomalies multiples :

Au niveau du crâne :

Macrocéphalie, bosses pariétales accentuées donnant à la palpation l'impression d'un crâne à rebord.

Les oreilles sont ouvertes vers le bas.

Le tour de tête est de 56 cm., nettement exagéré pour un enfant de son âge.



Du point de vue somatique nous notons une maigreur sus ombilicale, le sternum enfoncé, scapuloé Abatoe, et un chapelet costal.

Au membre supérieur. — Les troubles sont marqués au niveau des mains qui présentent des doigts longs et effilés rappelant l'Arachrodactylie.

On note de plus la rétraction tendineuse des fléchisseurs (phalangette sur phalangine).

Au membre inférieur. — Les tibias sont incurvés en lame de sabre, mais les troubles prédominent au niveau des pieds.

Pieds plats en abduction, subluxation de l'astragale en dedans avec bourse séreuse interne, gros orteil dévié en dehors.

L'hyperlaxité ligamentaire est généralisée à toute les articulations.

La dentition est défectueuse : en dehors d'une carie dentaire généralisée quelques dents ont un aspect dentelée à leur extrémité, plusieurs dents manquent.

Les mensurations pratiqués chez ce jeune malade ont donné les résultats suivants :

Hauteur : 1 m. 33.

Membres supérieurs 56 cm. : bras, 26 cm.; avant-bras, 21 cm.; mains, 15 cm.; médius, 8 cm. 1/2.

Membres inférieurs 73 cm. : cuisse, 36 cm.; pieds, 21 cm.; gros orteil, 6 cm. 1/2; médius, 4 cm.

Ce sont là des dimensions nettement exagérées aussi bien en ce qui concerne la hauteur, les différents segments de membres, qu'en ce qui concerne les extrémités, les doigts et les orteils apparaissent nettement longs.

Ce sont là des troubles qui rappellent la Dolichosténomélie de Marfan ou Arachmodactylie.

Par ailleurs l'examen des oreilles a montré une otosclérose bilatérale.

L'examen du système nerveux n'a révélé aucune altération.

L'examen radiographique montre une raréfaction osseuse intense :

Ce qui domine c'est une perméabilité anormale aux rayons, la gracilité des os dont la diaphyse tend à s'incurver suivant une courbure à grand rayon surtout marquée sur les péronés.

L'amincissement de la couche compacte est très marqué aux extrémités.

On note de plus la structure particulièrement poreuse des os.

L'hérédité de l'affection n'a pu être suivie.

Cependant le 13 juin 1939, le service de chirurgie nous adresse un jeune malade qui était venu consulter pour une fracture de l'avant-bras.

Ce malade M... Raymond, porte le même nom de famille que le précédent, il est son cousin, il nous était envoyé en raison de la coloration bleue des sclérotiques qui avait frappé le chirurgien l'examen oculaire a montré :

OD V = 6/10 OG V = 8/10^e

Le malade était atteint d'Astigmatisme hypermétropique simple de 1 D.

Les verres n'apportaient aucune amélioration.

Les autres examens n'ont pu être faits chez cet enfant qui n'est plus revenu et a été perdu de vue.

Le cas décrit par nous est assez typique, nous retrouvons là tous les éléments du syndrome de Van Der Hoeve : la coloration des sclérotiques, la fragilité osseuse ayant justifié une fracture du rocher, l'otosclérose bilatérale.

Notons de plus l'hyperlaxité ligamentaire particulièrement marquée dans notre observation, et les troubles des phanères.

2^e Observation.

Le 6 septembre 1938 vers 14 heures, nous recevons en urgence Mme D... âgée de 20 ans qui présentait une fracture des deux os de la jambe droite survenue après chute de bicyclette (blocage de la direction).

La fracture était une fracture ouverte (ouverture ponctiforme).

La blessée est montée au bloc opératoire et pendant qu'on procède à la toilette du chirurgien, l'Anesthésiste est frappé par la coloration particulièrement bleue des sclérotiques qu'il signale.

La plaie est nettoyée, la fracture réduite et traitée, il s'agissait au niveau du tibia d'une fracture spiroïde à l'union des 1/3 supérieur et moyen, s'étageant sur le 1/4 de l'os au niveau du péroné., Fracture à l'union 1/3 moyen 1/3 inf.

Après la mise du plâtre et l'injection de sérum antitétanique et anti-gangréneux, la blessée est placée au lit n° 66, et c'est là que nous l'interrogeons à son réveil.

Nous apprenons qu'au moment de l'accident, la bicyclette allait à petite allure, la blessée a fait une chute simple ne justifiant pas une telle fracture.

De plus lorsqu'on regarde les radiographies, on est frappé par la transparence des os.

Le lendemain : le frère et le mari viennent nous trouver pour attirer notre attention sur « la Mythomanie » de la blessée sur son très mauvais état général et sur ses nombreux antécédents pathologiques.

Antécédents héréditaires et collatéraux :

Père : Malgache mort à 58 ans en 1927 d'une crise de delirium tremens.

Mère : Anglaise âgée de 58 ans présente lésion valvulaire bien compensée, a eu 6 enfants dont 3 décédés.

Les décédés : le deuxième d'une intoxication à la pommade mercurielle.

La troisième morte en 1931 à l'âge de 21 ans de tuberculose pulmonaire.

La cinquième morte pendant la guerre à 8 mois de méningite cérébro-spinale.

Les vivants : l'aînée 36 ans (d'un autre père) est bien portante.

La quatrième a 25 ans et est bien portante.

La sixième Denise, notre blessée.

Antécédents personnels :

Sixième et dernière enfant d'un père buveur et d'une mère cardiaque, notre blessée est née à terme, aurait toujours été très « fragile » et très nerveuse et mythomane, elle se plaisait en particulier à raconter qu'elle était de souche noble et affectait des sentiments, une attitude et des gestes qui n'étaient pas ceux de son milieu.

Dans l'enfance :

En 1919 : à l'âge de 1 an a présenté grippe espagnole compliquée de néphrite.

En 1920 : rougeole.

En 1925 : fracture de jambe gauche (à l'union du 1/3 sup. et du 1/3 moyen).

En 1931 : aurait fait 3 localisations tuberculeuses.

Péritonite : traitée par rayons ultra-violets et infra-rouges, pendant 4 mois.

Pleurésie : au cours de péritonite, elle aurait eu épisode pleurétique, la température était élevée et l'épanchement abondant a nécessité 3 ponctions.

Tuberculose rénale : survenue 3 semaines après la pleurésie, caractérisée par hématuries.

Après repos prolongé de 1931 à 1934, la malade se remet petit à petit, reprend du poids, mais reste toujours subfébrile, petite avec mauvais état général, « maigrichonne » comme se plaît à nous la décrire son mari.

Antécédents gynécologiques :

Réglée en 1931 à l'âge de 13 ans pour la première fois, règles indolentes, très irrégulières dans le temps, abondantes.

Mariée à 17 ans, il y a 3 ans, n'a pas eu d'enfants ni de fausses couches.

Cette malade que nous examinons : ne présente en dehors de la coloration bleue de ses sclérotiques aucune autre anomalie oculaire.

L'examen de l'audition ne révèle aucune anomalie, la malade entend très bien, il n'y a pas d'otosclérose. Par contre l'examen du nez montre une déviation de la cloison et le sens olfactif paraît particulièrement perturbé, la malade ne distingue aucun parfums.

Examen de laboratoire :

Le Bordet Wassermann a été négatif, la réaction de Verne a donné :

$$\Sigma = 0$$

$$\varphi = 11$$

Les réactions de Hecht et de Kahn n'ont rien révélé de particulier.

Il a été pratiqué dans le sang de cette malade un dosage : du calcium, du phosphore et du cholestérol.

Les chiffres qui ont été égarés étaient aux environs de la normale.

En somme nous nous trouvons en présence d'une malade associant à la coloration bleue des sclérotiques, une fragilité osseuse manifeste. comme le montre la radiographie de ses os et l'importance de la fracture provoquée par un traumatisme minime.

Un traumatisme aussi minime avait provoqué en 1925 une fracture de jambe, gauche.

Les épisodes tuberculeux sont le fait de la déficience organique et du mauvais état général assez fréquent chez ces malades, qui présentent donc un terrain assez propice à la tuberculose.

La malade ne se souvient pas avoir connu parmi ses parents ou ses arrières parents des sujets porteurs de sclérotiques bleues.

Il s'agit en somme d'une forme incomplète et un peu atypique du syndrome de Van Der Hoeve, semblant se présenter comme une manifestation sporadique de la maladie où le caractère familial et héréditaire ne semble pas avoir joué.

ÉTUDE CLINIQUE DU SYNDROME

CHAPITRE III

A - Les Signes Oculaires

I. — LA COLORATION BLEUE DES SCLÉROTIQUES

On a décrit chez les sujets atteints du syndrome de Van Der Hoeve toutes les gammes du bleu :

Depuis le bleu azur (Castelli et Macciota), le bleu clair (Sorrentino, Abrazzini), le bleu gris (Frontali), le bleu ardoisé (Desoff, Mondor et Sicard) jusqu'au bleu à reflet métallique (Gallenga R.), bleu porcelaine (Bonnet Paufigue) bleu violacé (Apert).

Alcuni parle de l'existence d'une forme très légère ou la cornée se distingue à peine de la normale.

Cette coloration existe déjà dès la naissance et persiste sans altération pendant toute la durée de la vie.

Elle est uniforme sur toute la surface sclérale un peu plus accentuée cependant au voisinage du corps ciliaire et autour du limbe.

Schmet, Antonelli, ont cependant décrit un cas où le bleu scléral est limité à la région péricornéenne.

Laignier dans sa thèse décrit une sclérotique où la coloration bleue était sujette à des paroxysmes coïncidant avec des poussées d'Acrocyanose.

Viallefont et François enfin parlent des cas où l'on peut observer de fausses sclérotiques bleues par hyperpigmentation localisée en certains points.

A l'origine de cette coloration des sclérotiques on a invoqué plusieurs causes.

La minceur de la paroi sclérale, étudiée et démontrée anatomiquement par Buchman et Hay. La transillumination a été notée formellement exagérée dans les observations de Terrien, Sainton et P. Weil, de Pasteur Valéry Radot, Stehelin et Laignier.

C'est à cette translucidité sclérale que Morax impute la photopholie observée par lui chez plusieurs sujets d'une même famille.

Et il semble que bien la coloration bleue de la sclérotique soit due à « la transparence de la coque sclérale au devant de l'écran brun foncé constitué par la couche pigmentaire et le tractus rétinien (Blatt).

La coloration bleue peut être expliquée par la faible teneur de la sclérotique en sels de chaux; cette coloration a d'ailleurs été signalée depuis longtemps chez les tuberculeux à la période ultime et elle est considérée comme une preuve de décalcification extrême de tout l'organisme.

D'autres auteurs (Sainton, Terrien et P. Veil) admettent l'aminissement des sclérotiques et pensent que cette coloration est due à une abondante circulation dans la conjonctive et l'épislère.

Gallenga reprend cette thèse qu'il illustre par de nouvelles observations, il parle de sclérotique cyanotique.

Mais cette thèse ne saurait être retenue car on a vu des sclérotiques bleues coexistant avec une circulation défectueuse dans la conjonctive et dans l'épislère et c'est le cas dans les observations de Borel, de Laignier.

Il faut simplement retenir que la coloration bleue peut être expliquée par la diminution en teneur de calcium de la sclérotique mais bien plus par la minceur de cette membrane devant l'écran brun foncé formé par la couche pigmentaire et le tractus rétinien. C'est d'ailleurs le même phénomène qui donne la couleur bleue à l'iris non pigmenté.

II. — AUTRES ANOMALIES OCULAIRES

a) Aspect extérieur.

L'exophtalmie assez fréquente plus ou moins prononcée signalée dans les observations de Ferri, Sorrentino, Singer, Ratner, Nilus, Wagoner.

Viallefont a signalé chez un malade atteint du syndrome de Van Der Hoeve un Basedow typique.

L'enophtalmie très rare Gallenga a cité un cas.

b) Motilité.

Le strabisme est souvent noté. Glover, Ratner, Rotschild ont décrit plusieurs cas de strabisme divergent.

Le nistagmus plus rare a été cependant signalé par Maspétrol, par Bolten.

c) Anomalies de la tension intraoculaire.

Elles sont assez rare, cependant Terrien, Sainton et P. Weil ont observé des hypertensions (glaucome, simples chroniques), un cas d'hypotension.

d) Conjonctive.

Alumi décrit une circulation exagérée de la conjonctive.

Terrien, Sainton et P. Weil décrivent une hypervascularisation de l'épislère qui favorise une hyperhémie conjonctivale.

Vogllsang étudie minutieusement les hémorragies du segment antérieur dans les cas de sclérotiques bleues.

e) Cornée.

Il est fréquent de rencontrer un embryotoxon.

Rotschild, Pesen, Stephenson, Rolleston, Dessoif, Wirth le signalent dans leurs observations. Le gerontoxon moins fréquent a été décrit dans les observations de Mondor, Sicard, Cordero, Laederich, Mamou, Beauchesne, Kunü sur 353 cas de sclérotiques bleues évalue la fréquence de l'embryotoxon à 9,6 % et du gerontoxon à 0,3 %.

Stieffer a observé un cas de trouble congénital de la cornée, Agnanti signale une opacification, Casanovas, Tyron et Buchanan à l'examen histologique ont noté un amincissement de la cornée.

Wirth et Vogt ont signalé une absence de la membrane de Bowman.

Un Keratocone a été décrit dans un cas de Behr.

Dessoif a rapporté un cas de Keratocone avec mégalocornée.

f) Iris.

Biontwszkaja a observé la persistance de la membrane pupillaire à la lampe à fente.

g) Cristallin.

Ses altérations sont très rares : Maspétiol, Terrien, Sainton et P. Weil ont observé une opacité cristallinienne.

Biontwszkaja a décrit une cataracte embryonnaire et une cataracte zonulaire.

Kunii signale une cataracte sénile.

Rangachariv signale un cas de subluxation du cristallin.

h) Signalons enfin le trouble de l'humeur vitrée avec corps mobile (Kaznelson, Gallenga R.).

i) Exceptionnellement on peut trouver :

Une stase papillaire (Singer), névrite rétrobulbaire bilatérale (Kropp), choroïdite myopique (Gallenga), rétinite pigmentaire (Colden Gallenga).

j) Troubles de la réfraction.

Myopie, très rares sont les cas de forte myopie, signalons :

16 Dyoptries (Urbanek).

15 Dyoptries (Gallenga).

18 Dyoptries (Cordero).

Kunü fixe à 0,8 % le taux des malades atteints de cette amétropie.

L'hypermétropie est très rarement observée.

Kunü fixe le taux des malades atteints à 0,06 %.

L'astigmatisme est plus fréquent aussi bien directe que inverse.

B - Les Signes Osseux

I. — FRAGILITÉ OSSEUSE, FRACTURES

C'est souvent l'élément dominant du syndrome et c'est après des observations concernant cette fragilité exagérée justifiant des fractures multiples et fréquentes que Apert a donné à son ouvrage le titre si suggestif de : « Hommes de verre ».

Certes c'est Eddowes qui le premier en 1901 eu le mérite d'attirer l'attention sur ces signes osseux et de montrer leur caractère familial et héréditaire.

Dans le syndrome de Van Der Hoeve c'est là un élément presque constant, Dagli l'a rencontré dans tous les cas, il en est de même de Licsko, Biontovskaja, Galeazzi, Bolten, Peters, Rotschild, Grocco. Bronson l'a trouvé 20 fois sur 21, Van Der Hoeve et de Kleyn 10 fois sur 12, Morax 10 fois sur 14, Stewzrt 9 fois sur 10, Rolleston, Straat 5 fois sur 6. Adair Dighton 5 fois sur 7, Wiechman 3 sur 4.

Kunü prétend qu'on ne le trouve que dans 45 % des cas, Berneaud, Bell fixent le taux à 50 %, Desoff à 60 %.

Cependant Bolten, Cordero, Lannois, Gaillard, Stieffer ont rapporté des observations où la fragilité osseuse peut être discrète et ne s'accompagne jamais de fractures. Cette remarque peut être faite soit chez un sujet isolement, soit à tous les membres de la famille atteinte de la même affection (Kropp, Glover) ou même s'étendre aux multiples générations qui l'ont précédé (Weill Duggan, Sicard, Hagueneau, G. Dreyfus). Cette fragilité peut exister chez certains sujets et manquer chez d'autres appartenant à la même famille (Mori et Hirota, Imaï Singer Berneaud).

Ces fractures sont provoquées à l'occasion de traumatismes minimes, quelquefois même par un simple effort musculaire.

Berneaud a signalé une fracture de la rotule chez un sujet provoquée par le seul fait de s'agenouiller.

D'autres fractures ont été décrites provoquées par une poignée de main brusque, par le fait de s'asseoir; c'est dire la facilité avec laquelle elles se produisent.

Ce sont le plus souvent des fractures souspériostées et la facilité avec laquelle elles se consolident est là aussi un de leurs caractères principaux, bien mis en évidence par Kienböck. Pfeffer, à l'encontre de cette thèse la plus répandue, soutient que ces fractures ont peu tendance à la guérison en raison même de la diminution de solidité et de la résistance osseuse; l'apparence de la guérison existe mais aux rayons on ne trouve pas de cal osseux de consolidation.

La texture de l'os est quelquefois presque uniquement fibreuse et le nombre de ces fractures chez la même personne est quelquefois paradoxal

Chaussier a présenté un malade ayant eu 113 fractures, Blanchard (106), Durante (250).

Griffith rapporte le cas d'une famille de 5 personnes ayant eu au total 140 fractures.

Cordero parle d'un de ses malades qui a présenté une fracture du crâne et 11 autres localisées à différentes parties du squelette.

En général ces fractures se font avec prédilection au niveau des os longs, moins fréquemment elles siègent au niveau.

Des cotes (Larginier, Macciota, Niklas, Castelli) de la clavicule (Casanovas, Van Der Hoeve, De Kleyn).

Le crâne est plus rarement atteint. Signalons le cas de Wagoner : un nègre de 38 ans ayant eu 45 fractures intéressant le crâne.

Sorrentino et Ferri ont signalé plusieurs fractures linéaires du frontal.

Dans notre observation nous rapportons un cas de fracture du rocher.

Très accessoirement on rencontre des fractures du bassin (Wagoner, Maccrota, Van Der Hoeve, De Kleyn), des fractures des os de la plante du pied ou de la peau des mains.

Ces fractures semblent prédominer aux membres supérieurs, elles atteignent avec prédilection dans 50 % des cas l'humérus (Ferri).

Stewart a noté dans ses observations que les fractures semblaient plus fréquentes du côté droit se faisant au niveau des os de la jambe et qu'elles ne se faisaient généralement qu'après l'âge de 2 ans.

Ce qu'il faut retenir c'est que la fragilité osseuse est un fait certain et constant au cours du syndrome, qu'elle est la cause de fractures souvent multiples mais qui peuvent quelquefois manquer la fragilité étant discrète, ces fractures très fréquentes et presque constantes atteignent avec prédilection les os longs.

II. — LES DÉFORMATIONS OSSEUSES

La déformation typique caractérisant le syndrome de Van Der Hoeve est schématisée par le crâne à rebord, c'est là une ostéodystrophie crânienne caractérisée par les saillies temporales et la saillie occipitale.

Décrite dans les observations de Sicard, Haguénau, Dreyfus, Mondor.

Dans notre observation les saillies étaient très sensibles à la palpation et étaient marquées au point de rabattre les oreilles vers le bas. D'autres déformations crâniennes ont été observées.

Le crâne aplati latéralement (Casanovas).

Le crâne ovale (en forme d'œuf) (Sorrentino).

Hirschman et Van Der Hoeve ont noté chez un même sujet à la fois un allongement et un aplatissement de la tête.

Loddoni et Singer ont noté une ostéodystrophie caractérisée par un développement énorme de la boîte crânienne.

Gyllensward signale un cas d'hydrocéphalie.

Sorrentino, Mouriquaud et Bernheim ont présenté un malade chez qui la portion osseuse pariéto-occipitale étaient remplacé par un tissu mou et dépressible qui faisait saillie.

A côté de la déformation crânienne, notons quelques cas de : scoliose (Morax), cyphose (Terrien, Sainton, P. Weil), lordose (Laignier), membres très longs (Arlabosse).

Dans notre observation nous notons un allongement des membres et des extrémités (doigts et orteils).

III. — LA RADIOGRAPHIE DU SQUELETTE

L'élément notable est la perméabilité du squelette aux rayons X. Comme nous l'avons noté dans notre observation, un os long chez un sujet atteint du syndrome est moins dense, moins sombre que normalement et ce fait est probablement du à une décalcification marquée du tissu osseux (Mondor, Sicard, Ferri).

Les os longs et les péronés en particulier sont gracile et leur diaphyse tend à s'incurver suivant une courbure à grand rayon (Apert).

Borel a noté la présence d'un canal axial de la diaphyse et la transparence anormale des épiphyses qui présentent parfois une atrophie en îlots. On peut noter aussi un amincissement de la couche compacte au niveau de la diaphyse, l'amincissement est plus marqué aux extrémités, disparition complète au niveau des épiphyses.

Arlabosse a rapporté plusieurs cas avec petites figures denses en forme d'étoile dans les diaphyses des phalanges.

Stevens a souvent noté l'aspect fibreux ou la structure mousseuse des os.

L'examen radiologique du crâne montre à Stenvers une ostéoporose généralisée.

Dans un cas Cordero distingue nettement la suture mettopique.

Bonnet et Wertheimer signalent des crânes de volume anormal avec décalcification.

Laederich Mamou et Beauchesne constatent un état spongieux du rocher.

Au niveau de la colonne vertébrale, en dehors d'une certaine transparence des vertèbres, Cordero a noté un cas de sacralisation de la cinquième vertèbre lombaire avec spina bifida.

Stevens note à l'examen radiographique une asymétrie du bassin avec des détroits à forme irrégulière.

IV. — ÉTUDE CHIMIQUE DU SQUELETTE

L'étude chimique du squelette a été faite pour la première fois par Lasne et Langle, elle montre une diminution nette du calcium du squelette et de la glande thyroïde (examinée en même temps) alors que la calcémie était normale ou plutôt augmentée. Voici les résultats :

Côte	15,78	%	sujet témoin....	26,13	%
Sternum	13,57	%	—	24,21	%
Corps thyroïde....	0,0765	%	—	0,1020	%

Calcium calculé en (P04)² Ca

Côte	40,75	%	sujet témoin.....	67,50	%
Sternum	35,05	%	—	62,80	%
Corps thyroïde.....	0,1975	%	—	0,2635	%

Schabad a observé une diminution notable des matières organiques de l'os qui constituent le 1.3 de la substance osseuse au lieu des 40 à 50 %.

V. — ÉTUDE HISTOLOGIQUE DE L'OS

Faite surtout par Key, Sorrentino, Wagoner, Frontali.

Macciota a monté l'intégrité de la moelle osseuse, des cartilages de conjugaison, des cartilages d'ossification enchondrale. La minceur du périoste.

La lésion essentielle est résumée par l'abondance des ostéoblastes qui contraste avec la diminution nette de la substance fondamentale osseuse (Apert) qui est quelquefois à tel point réduite que l'os a un aspect fibreux (Stevens).

La calcification irrégulière en îlots est aussi une des caractéristiques essentielle de cette lésion.

Wagoner a montré dans un cas la dilatation des canaux de Havers.

Michel chez un fœtus avec fragilité osseuse né mort a observé une ossification épiphysaire incomplète.

En résumé il faut retenir de cet examen histologique une ossification incomplète due à des causes diverses.

Frontali pense à un défaut de résorption de l'os spongieux embryonnaire et à une aplasie endo et périostée par insuffisance d'activité des ostéoblastes.

Cependant si l'on veut bien comprendre cette ostéogénèse pathologique, décrivons les divers processus d'ossification normale et montrons comment elle s'en distingue.

L'ossification normale suivant la qualité des os se fait par trois processus :

1^o L'ossification membraneuse :

C'est une métaplasie directe du tissu conjonctif en tissu osseux avec imprégnation de substances calcaires.

2^o L'ossification enchondrale est caractérisée par les phénomènes suivants :

Dégénérescence des cellules cartilagineuses aboutissant à des cavités ; envahissement de ces cavités par les vaisseaux et le tissu conjonctif et dépôt de substance osseuse.

Policard insiste sur ce fait que l'accroissement du squelette se fait par l'accroissement de la membrane et du cartilage, l'ossification étant une fixation.

3^o Un troisième mode d'ossification existe encore : c'est l'ossification haversienne, mais elle n'est qu'une ossification secondaire, c'est le remplacement d'un os primitif peu solide par un os secondaire.

On note un retour à l'état conjonctif par disparition du calcaire à la fois par ostéolyse et ostéoclasie.

Il y a ensuite dépôts de lamelles osseuses concentriques sur les parois des cavités ainsi formées. Cette ossification haversienne secondaire dure toute la vie avec normalement un équilibre harmonieux entre les 2 processus : construction et destruction.

Dans le syndrome de Van Der Hoeve il semble que alors que la membrane et le cartilage fournissent leur accroissement habituel, la fixation est, elle, nettement diminuée.

De plus au cours de l'ossification haversienne il semble qu'il y ait prédominance du processus de destruction sur le processus de construction : l'examen histologique montre en effet le plus souvent une augmentation des ostéoclastes alors que le nombre de lamelles osseuses concentriques est restreint donnant ainsi aux canaux de havers l'apparence d'être dilatés.

De tout cet exposé nous retiendrons comme cause de la fragilité osseuse chez les porteurs de sclérotiques bleues : une diminution nette de la propriété qu'a l'os de fixer les matières minérales et organiques coexistant avec un accroissement normal du cartilage.

VI. — SIGNES ARTICULAIRES ET LIGAMENTEUX

Nous les rapprochons des troubles osseux avec lesquels nous les décrivons.

Déjà signalés par Behr en 1913, c'est Viallefont qui le premier insista sur la fréquence avec laquelle les sujets atteints du syndrome de Van Der Hoeve étaient victimes de luxations ou d'entorses.

L'articulation tibio-tarsienne sembla la plus fréquemment atteinte.

Une étude plus détaillée montre une laxité ligamentaire exagérée, Key impute cette laxité en partie à l'hypotonie musculaire. Ces luxations facilement réduites se répètent fréquemment et obligent les sujets à porter des souliers à tiges montantes plus ou moins renforcées, Bonnet et Paufigue sont les instigateurs de ce traitement orthopédique.

A ces troubles articulaires il faut rattacher certaines déformations telles que le genu Valgum.

Après Behr et Viallefont, Elewant retrouve et décrit ces lésions et après lui Borel, Sainton, P. Weil, Toncera, Albatrosse, Laignier, Laederich, Mamon et Beauchesne.

Nous avons vu dans notre première observation combien cette *hyperlaxité ligamentaire* était marquée et généralisée à toutes les articulations, la tibio tarsienne était la plus sujette aux entorses et le père avait garni les chaussures de l'enfant d'attelles métalliques pour maintenir les chevilles.

C - Les Troubles de l'Audition

Ils peuvent varier de l'Hypoacousie à la surdité complète. Ils constituent le troisième élément de la triade du syndrome.

Kleyn et Adair Dighton les premiers ont noté l'existence de troubles auditifs chez les sujets porteurs de sclérotiques bleues.

Van Der Hoeve décrit cette hypoacousie qu'il explique par une otosclérose.

Cette hypoacousie n'est pas constante, Bell l'a trouvée dans 60 % des cas.

Kunü dans 18 % mais comme l'ont si bien fait remarquer Tanturri, Stenvers, Blecke et Bigler, la manifestation de cette lésion ne se fait en général que vers l'âge de vingt ans et seul d'ailleurs un examen approfondi fait par un spécialiste peut montrer une lésion latente cochléo vestibulaire.

Kleyn et Van Der Hoeve admettaient que cette hypoacousie était due à une otosclérose ou otospongiose bilatérale et ils se basaient pour soutenir cette thèse sur le fait que la conduction osseuse est mieux conservée que la conduction aérienne.

Ils entendent par otosclérose une affection de la trame osseuse caractérisée par la résorption progressive du tissu vivant avec mise en liberté du calcium qui non résorbé précipite d'une façon désordonnée même dans les tissus conjonctifs voisins.

Ces troubles calciques provoquent une enkylose de l'étrier et une dégénérescence du labyrinthe membraneux.

Stevens d'ailleurs étudiant les radiographies des crânes de Van Der Hoeve remarque la sclérose et la calcification du système labyrinthique, Mondor et Sicard trouvent plus tard cet aspect spongieux.

Pour certains auteurs : pour Lemee qui étudie deux malades d'Apert et pour Leederich, Mamon et Beauchesne on pourrait donner une interprétation différente des troubles auditifs.

Par suite des déformations crâniennes et dans le crâne à rebord en particulier la membrane du tympan est oblique étirée plus mince, de plus la laxité des ligaments de l'organisme décrite déjà, s'étendrait aux ligaments de l'oreille moyenne et ainsi cette fragilité du tympan associée à cette laxité des ligaments qui unissent les osselets, suffirait à expliquer que la transmission se fasse plus mal par l'oreille moyenne que par le tissu osseux.

Gallenga R. repoussant les deux hypothèses précédentes prétend qu'il s'agit plutôt d'une hypoacousie nerveuse par lésion de l'oreille interne, il admet que l'altération du labyrinthe serait secondaire à un dysfonctionnement endocrinien, l'hypothèse d'une lésion nerveuse à l'origine d'une surdité est en réalité une éventualité assez rare, et ce qu'il faut retenir c'est que dans la plupart des cas il faut invoquer à l'origine de cette hypoacousie inconstamment manifeste :

- L'otospongiose avec enkylose stapédo vestibulaire.
- La laxité des ligaments de l'oreille moyenne.
- La déformation crânienne étirant la membrane du tympan la rendant plus fragile.

Tous ces facteurs d'ailleurs coexistent bien souvent réalisant un syndrome mixte tympano cochléaire.

D - Anomalies dans le Développement de l'Ectoderme et de ses dérivés

I. — LES TROUBLES DES PHANÈRES

Ce sont là des troubles très fréquents qui pourraient servir à caractériser la maladie ; nous décrivons successivement les particularités de la peau, des dents, des ongles, de la chevelure.

Peau. — Blegvad, Olaf, Haxthausen ont décrit une atrophie de l'épiderme.

Cordero rapporte un cas d'Ichtyose avec Keratinisation des follicules pileux. Dans un autre cas il trouve en examinant le tissu élastique sous-cutané une diminution du nombre de fibres.

Dentition. — Chez les sujets porteurs de sclérotiques bleues les dents poussent assez tardivement. La dentition n'est jamais complète et de plus on note de la carie et toujours une certaine fragilité.

Mondor et Sicard rapportent à ce sujet un cas où le seul fait de manger du pain a amené la rupture de quelques dents. Cordero signale chez l'un de ses malades l'aspect translucide de la dentition ayant un reflet assez particulier de « Corne blonde ».

Apert insiste davantage sur cette translucidité caractéristique.

Tous ces troubles de la dentition ont été mentionnés dans les observations de Grocco qui le premier les a décrit, de Gutzert, Weill, Tonseca, Laignier, Toth, Mamon, Dessoff.

Le cas de Berneaud mérite d'être mentionné car il est rare et on n'en connaît qu'un dans toute la littérature.

Le malade un jeune homme âgé de 23 ans, présentait à cet âge encore 5 dents de lait, deux années auparavant, il avait eu 7 dents de la première dentition qui avaient été remplacées par des dents définitives.

Cordero signale dans ses observations de graves altérations de la dentition : une partie manquant, une partie avec carie accentuée, certaines dents particulièrement friables, les incisives supérieures dentelées à leur extrémité. Nous avons vu que dans notre observation les troubles de la dentition étaient aussi marqués.

Ongles. — Leur altération a été signalée par Voorhoeve, Apert, Hirschmann, Friedberg, Mondor et Sicard qui signalent la fréquence d'ongles fragiles et cassants. Avec quelquefois de l'acrocyanose (Bolten).

Cheveux. — C'est Bolten qui le premier a noté chez les sujets porteurs de sclérotiques bleues la tendance à la chute des cheveux pouvant aller jusqu'à la calvitie. Les cheveux sont raides et se cassent facilement.

Une telle anomalie a été reconnue et citée ensuite par Gutzeit, Borel, Laignier, Lauze, Mondor et Sicard.

II. — TROUBLES PSYCHIQUES. LÉSIONS NERVEUSES

S'agit-il vraiment là d'une simple coïncidence que ces troubles psychiques décrits dans certaines observations, correspondant, lorsqu'on a pu faire l'autopsie à des lésions objectives, soit de l'encéphale, soit des noyaux gris centraux, soit de l'hypophyse.

Ne doit-on pas ranger les anomalies tout comme les troubles des phanères à ces lésions embryonnaires et congénitales de l'ectoderme?

Laignier décrit le cas d'une jeune femme ayant les sclérotiques bleues en proie constamment à des idées de suicide.

Dans une autre observation sa malade, était atteinte d'un hémiparkinson.

Il cite enfin un cas de syndrome choréforme.

Hugue, Cazejust, Viallefont et Ratié font une description détaillée d'une schizophrénie à début mélancolique. Chez une femme de 38 ans atteinte du syndrome dans sa forme la plus typique, Desoff présente une de ses malades faisant des crises typiques d'épilepsie.

Notre jeune malade, dans notre 2^e observation, était atteinte de « mythomanie ».

Hess et Bolten font remarquer que les malades atteints du syndrome de Van Der Hoeve ont en général une intelligence très peu développée.

C'est certes là une constatation fréquente mais non constante car il n'est pas rare de trouver chez les sujets porteurs de sclérotiques bleues, un psychisme normal. Les lésions cérébrales n'ont pas toujours leurs manifestations et bien souvent quoique existant, elles restent latentes.

Ratner à l'autopsie d'une femme porteur de sclérotique bleues qui présentait certes des signes d'insuffisance glandulaire mais sans aucun trouble intellectuel, sans aucun signe de compression, il trouve une tumeur de l'encéphale.

Retenons que les troubles psychiques quoique inconstants, sont fréquents, que bien souvent ils coïncident avec une lésion nerveuse, témoin d'une altération embryonnaire et congénitale de l'ectoderme.

III. — AUTRES ANOMALIES D'ORIGINE ECTODERMIQUES

Rappelons les opacités cristalliniennes (Terrien et Sainton), les cataractes complètes (Pasteur, Valéry, Ravot, Stehelim).

E - Troubles Endocriniens et du Système nerveux Vago-Sympathique

Ils doivent retenir tout particulièrement notre attention en raison du rôle primordial que leur font jouer certains auteurs dans l'étiologie du syndrome.

Altérations :

Du corps thyroïde : Hoffman note dans une observation que sa malade n'avait pas de corps thyroïde. Gutzeit, Terrien, Sainton, Weil signalent dans plusieurs cas l'atrophie de cette glande.

Cependant Laignier-Wagoner, Fahr présentent des malades avec hypertrophie thyroïdienne, Niklas décrit un Basedow typique tandis que Bonnet et Wertheimer ne notent que la présence d'un goître nodulaire.

L'examen histologique montre une prolifération du tissu épithélial et fibreux aux dépens du tissu noble (Klotz).

Dans le cas de Lesne, Hutinel et Dreyfus See il existait des lésions scléreuses.

Ratner mentionne une dégénérescence colloïdale.

Le métabolisme de base pour les uns serait normal (Mondor et Sicard) diminué de 11 % pour les autres (Pasteur Valéry Radot).

Loederich, Mamon et Beauchesne constatent une augmentation de 40 %. Laignier de 6 %.

Des Parathyroïdes. — L'altération de ces glandes serait pour certains auteurs à l'origine du syndrome.

Mondor, Sicard, Frontali, Sorrentino ont fait des examens histologiques et ont étudié leur comportement physiologique, seuls Mondor et Sicard ont remarqué une congestion légère des capillaires de ces glandes.

De l'hypophyse. — Dans toutes les radiographies, la selle turcique avait un aspect normal seules les observations de Gutzeit et Wagoner mentionnent un aplatissement de la selle.

Thymus. Dans certains cas il est hypertrophié (Fahr, Hein, Sorrentino) quelquefois atteint d'atrophie simple (Sorrentino) ou accompagnée de dégénérescence scléreuse (Frontali).

Histologiquement Sorrentino a noté un épaissement de la capsule et une hyperplasie des connexions inter et intralobulaires.

Le corpuscule de Hassal était diminué de volume et en dégénérescence hyaline et grasseuse.

Il existait de plus une atrophie nette des cellules épithélioïdes.

Surrénales. — Les coupes histologiques examinées par Ratner ont été normales.

Glandes génitales. — Elles sont en général déficientes bien que Mersner insiste sur la puberté précoce.

Cordero, Borel, Pasteur, Valery, Radot, signalent des règles douloureuses.

Gutzeit et Borel ont noté chez leurs malades les mêmes symptômes avec obésité associée.

Ratner a observé une dégénérescence fibreuse des ovaires.

Galeazi a noté une ectopie testiculaire.

C'est à ces troubles endocriniens qu'il convient de rattacher :

L'infantilisme, le manisme, l'obésité, le développement exagéré du système pileux.

A côté de l'altération des glandes endocrines il faut noter les perturbations vago-sympathiques qui ne sont pas constantes.

Sainton, Terrien, P. Weil, Laignier signalent plusieurs observations où le réflexe oculo-cardiaque a été fortement inversé.

F. - Examens Complémentaires

I. — RECHERCHES DE LABORATOIRES

Examen hématologique.

Etude de la formule sanguine :

Sorrentino, Hulvshinsky, Macciotta, Nobécourt, ont signalé une leucopénie portant surtout sur les lymphocytes.

Pfeffer a noté une polyglobulie.

Herman et Pal ont remarqué chez certains sujets ayant des sclérotiques bleues, des hémorragies multiples.

Le temps de saignement est augmenté dans les observations de Past-Vabry Radot, Stehclin et Mawas (de 4 à 8 minutes).

Il en est de même du *temps de coagulation* 6'30'' dans l'observation de P. V. Radot.

La réaction de Wasserman est négative dans la presque totalité des cas (Mondor, Sicard).

Après Fischer Gallate, Van Der Hoeve, Terrien, P. V. Radot, elle est positive dans le cas de Rolleston, mais cette constatation n'a pas de valeur car la femme dont il est question a contracté la syphilis à l'âge adulte alors qu'elle avait les sclérotiques bleues dès la naissance. Cette réaction est aussi positive dans les observations de Laignier (VIII^e), Hugues, Cazejust, Viallefont, Ratie, Lannois et Gaillard. On pourrait dans tous ces cas faire la même remarque que précédemment.

La réserve alcaline et le Ph sanguin sont aux environs de la normale.

Le calcium a été tout particulièrement étudié par de nombreux auteurs.

Nous avons déjà étudié le calcium du squelette et de la thyroïde. En signalant les constatations de Lesne Langle à propos des troubles osseux. Notre attention va se porter sur le calcium sanguin.

La calcémie a toujours été trouvée normale par Sicard, Haguenau, G. Dreyfus, Cordero).

Elle atteint :

0,075 (Terrien, Sinton Weil).

0,096 (P. V. Radot, Stehelin, Mawas).

0,107 (Laederich, Mamon et Beauchesne).

0,121 (Lesne, Huturel, Dreyfus Sée).

0,155 (Jugue, Cazynst, Wallefont, Ratie).

Quant au bilan calcique il a été trouvé normal par Frontali, abaissé de 36 % dans le cas de Laederich Mamon et Beauchesne.

Le sucre est normal, signalons cependant un cas d'hyperglycémie à 1 gr. 37 (Maccrotta).

Phosphore. — Le métabolisme calcique et phosphoré influent l'un sur l'autre il est donc logique de se reporter maintenant à l'étude de la *phosphorémie*.

Normale pour Apert, Af. Klerker, Haszmann, Wagoner. Elle est diminuée (0,336) pour Laederich, Mamon et Beauchesne, augmentée pour Pasteur Valéry Radot, Aris, Desoff.

Le phosphore total du sérum était de 60 mill. 05 % (normale : 85 à 100).

Les phosphates du sérum étaient de moins de 4 mill. %₀₀ (normale : 36).

Dans les cas de Laederich Mamon et Beauchesne, le bilan phosphoré était de 30 % donc très diminué.

Le magnésium (A. F. Klerker, Haszmann), le sodium (A. F. Kerker, Macciotta), l'azote (A. F. Kerker) étaient dans leur taux normal, le cholestérol sanguin est en quantité normale dans le cas de Triedberg, il est diminué dans le cas de Macciotta.

0,96 %₀₀, très augmenté dans l'observation de Cordero.

II. — RECHERCHE DE L'EXCITABILITÉ ÉLECTRIQUE DES MUSCLES

Dans certaines observations nous notons des troubles de la contractilité électrique des muscles, ils sont résumés.

Un affaiblissement de la contraction au courant faradique, une diminution de l'intensité de contraction au courant galvanique.

Sur les graphiques la contraction du muscle strié se modifie et se rapproche de la courbe de contraction du muscle lisse (courbe arrondie au lieu de la courbe à ascension et descente rapide).

(Voisin, Tixier, Arlabosse).

Mais ce sont là des anomalies inconstantes.

Laederich, Mamon, Beauchesne reprenant les mêmes études n'ont trouvé aucune modification de l'excitabilité électrique. Ils ont fait les recherches plus intéressantes des variations des chronaxies qui sont comme nous le savons influencées par la teneur des humeurs et des tissus en calcium. Ils ont toujours trouvé des chronaxies normales.

Groupement et succession des Signes - Pronostic de la Maladie

Les sclérotiques bleues, la fragilité osseuse, les troubles de l'audition.

Tels sont les signes principaux qui constituent le syndrome de Van Der Hoeve.

Peut-être conviendrait-il d'ajouter :

Les troubles des phanères, assez constants et marquant la participation de l'ectoderme que nous ne devons pas négliger.

Les signes cardinaux seraient donc : sclérotiques bleues, fragilité osseuse, troubles de l'audition, troubles des phanères, schématisant bien cette dystrophie embryonnaire particulièrement marquée sur les feuilletts mésodermiques et ectodermiques, dystrophie sur le détail de laquelle nous aurons à revenir en parlant de la pathogénie de l'affection.

La couleur des sclérotiques est le premier de tous les signes. Cet aspect bleu de yeux frappe l'entourage dès la naissance de l'enfant et qui persistera pendant toute la durée de la vie. Puis c'est l'anomalie osseuse qui apparaît et s'accroît progressivement.

Rarement manifeste avant l'âge de deux ans, on ne cite que quelques cas dans la littérature où les fractures se sont faites avant cet âge.

La fragilité osseuse qui est le résultat de cette ossification pathologique est plus ou moins marquée suivant les malades. Chez certains elle n'est qu'ébauchée localisée en certains points du squelette et bien souvent dans ces cas le sujet ne présente pas de fractures.

Chez d'autres au contraire la fragilité est telle qu'au moindre effort musculaire ou au moindre geste violent l'os se brise, quant aux troubles de l'audition qu'ils soient dus à une atosclérose, otospongiose ou à une anomalie du labyrinthe membraneux, ils sont décelés à un âge assez précoce, quelquefois même lorsqu'il s'agit d'altérations de l'oreille interne dès la naissance.

Mais ce sont là des anomalies restant latentes, découvertes au cours d'un examen systématique et la surdité lorsqu'elle apparaît se manifeste rarement avant l'âge de 20 ans.

Les troubles des phanères sont relativement tardifs, ils commencent à s'observer lors de l'apparition des dents, la dentition de lait persiste jusqu'à l'âge adulte souvent (Berneaud) la chute des cheveux, l'aspect des ongles sont noté bien après.

Quant aux troubles glandulaires ils ne sont réellement manifestes qu'à partir de la puberté.

De cet ensemble de signes il semble qu'en dehors de la mortalité infantile évaluée chez les porteurs de sclérotiques bleues aux environs de 50 % et même 70 % (Fizmann) tout le pronostic gravite autour de la fragilité osseuse, dans certains cas elle constitue une réelle infirmité et toute la thérapeutique de la maladie visera surtout à donner à l'os sa consistance et sa résistance normales.

Caractère familial et Héréditaire de l'Affection

Nombreux sont les travaux destinés à montrer le caractère héréditaire du syndrome de Van Der Hoeve. Il s'agit là d'un caractère bien défini, presque dans tous les cas hérédité du type mendélien : les sujets sains ont des enfants sains, les sujets atteints transmettent l'affection à la moitié de leur descendance.

Herman et Paal citent le cas de la famille qu'ils ont étudié : sur 36 descendants, 19 sont normaux, 17 ont des sclérotiques bleues.

Les deux sexes étant également touchés, ces caractères ont pu être suivis et notés dans 9 générations par Burow, dans 5 générations par Stobie, Hermann, Alexander, Franke, Marquez et Kunü, dans 4 générations par Peters, Paal, Van Der Hoeve, De Kleyn Dighton et Charamis.

Mais Bank prétend que l'hérédité n'existe que dans 28 % des cas.

Fréquemment l'affection se perd après une ou deux générations (Stewart, Singer, Terrien, Sainton, P. Weil).

On peut observer un cas sporadique de l'affection sans qu'il y ait eu de précédents (Bolten, Castelli).

Quelquefois l'hérédité paraît se transmettre d'oncle ou tante à nièce ou neveu (Aubineau) (2^e observation).

Dans la même génération le syndrome n'affecte pas les mêmes particularités ; chez les uns, c'est la surdité qui domine ; chez les autres, c'est la fragilité osseuse et il semble que le sexe féminin soit touché plus volontiers que le sexe masculin (Hirschmann, constatation faite sur 5 générations).

Le Bell précise que l'élément féminin est atteint dans 55,4 % des cas.

Cette règle n'est pas vérifiée constamment. Dans le cas de Morri et Hirota sur les 11 membres qui constituaient la famille, 5 avaient les sclérotiques bleues et il s'agissait de 4 frères et 1 sœur.

Pour Kunü la proportion serait la même. Dans l'arbre généalogique étudié par Togano sur les 21 membres atteints du syndrome, 11 étaient du sexe masculin et 10 du sexe féminin.

Ainsi le syndrome de Van Der Hoeve, atteignant avec une égale fréquence l'élément masculin et l'élément féminin, se transmettrait de génération en génération suivant le mode mendélien et la coloration des sclérotiques serait de tous les signes de l'affection le caractère héréditaire dominant (Goin).

La fragilité osseuse isolée ou ostéopsathyrose ne semble pas présenter de caractère familial et héréditaire, elle ne doit pas être considérée comme une forme du syndrome.

Associée à la coloration bleue des sclérotiques, elle entre dans le cadre de la maladie héréditaire du type mendélien.

Pathogénie

Plusieurs théories s'affrontent pour expliquer l'origine du syndrome :

Les uns (Bolten, Casanovas, Tanturri, Klerker, Paal) admettent un trouble du métabolisme du calcium, d'autres incriminent un trouble du phosphore (Lobstein), du strontium (Castelli, Rosenfeldt, Ibrahim). Ce sont les partisans de la *théorie biochimique*.

Cette théorie semble devoir être écartée car la fragilité osseuse excite chez des sujets ayant une calcémie et une phosphorémie normales.

Viennent ensuite les partisans de la théorie endocrine : toutes les glandes à sécrétion interne ont été incriminées ; elles jouent toutes un rôle dans le métabolisme du calcium : la thyroïde règle le bilan calcique, l'hypophyse est un régulateur du calcium, du phosphore et du magnésium dans le sang.

Nous connaissons aussi l'action décalcifiante de l'insuline, sécrétion interne du pancréas, la décalcification lors de la grossesse et le rôle aggravant des maternités lors de l'ostéomalacie, nous montrent bien le rôle des glandes génitales et de l'ovaire en particulier sur la calcification.

Mais l'action exacte de ces glandes est assez mal connue et on sait combien subtile est leur interaction.

Seules les parathyroïdes ont été l'objet d'une étude approfondie par Viallefont tant au point de vue chimique que physiologique, ce qu'il faut dire c'est que, dans les troubles osseux, il est à considérer deux éléments.

Il y a anomalie dans l'ostéogénèse, dans l'édifice de la charpente qui constitue le squelette.

Il y a anomalie dans la fixation du calcium et du phosphore et donc des principales substances qui donnent cette résistance à l'os.

Et c'est cette dernière anomalie qui plus ou moins accentuée justifie la fragilité plus ou moins grande du squelette des sujets ayant des sclérotiques bleues. Certes il n'est pas illogique de vouloir associer ces troubles à un dysfonctionnement des parathyroïdes. Comme l'a si bien montré Viallefont le processus pathologique qui régit le système osseux est à peu près le même que dans l'ostéose parathyroïdienne et l'on doit tenir grand compte de cette remarque dans l'orientation de la thérapeutique et on associera volontiers les extraits de glandes parathyroïdes aux rayons ultra violets, à l'ergostérol irradié, mais il s'agit là d'une médication symptomatique et non étiologique, une altération des glandes parathyroïdes ne peut être à l'origine d'un tel syndrome, isolée ou associée à d'autres insuffisances glandulaires elle n'est que le témoin de lésions profondes de l'embryon.

Restent à discuter : les théories de l'hypoplasie mesenchymateuse et de l'altération mesenchymo ectodermique.

Il est certains faits qui doivent frapper les cliniciens : c'est cette association constante dans l'affection de signes oculaires et de signes osseux.

Cette association pathologique n'est pas propre au syndrome de Van Der Hoeve.

Morard dans un article récent a fait l'étude détaillée de ces lésions différentes qui atteignent en même temps les yeux et le squelette.

Ainsi dans la maladie de Morquio, on voit associés à l'aplatissement des vertèbres et la décalcification des os longs, l'atrophie des nerfs optiques.

Dans le « Gargolisme » s'associent une dysostose multiple et un trouble congénital de la cornée.

Dans le syndrome de Marfan ou Arachnodactylie, on trouve concomitamment un allongement et amincissement des os des quatre membres et luxation bilatérale et congénitale des cristallins.

Pour bien expliquer l'origine de la coexistence de ces deux dystrophies faisons un bref rappel du développement de l'embryon :

L'œuf fécondé se divise et forme un amas plein arrondi ou morula.

La cavité centrale apparaît et se développe, transformant la morula en blastula, l'invagination du pôle végétatif de cette sphère creuse, le transforme en une vésicule didermique : le feuillet externe, constituant l'ectoderme, le feuillet interne, constituant l'endoderme.

A ces deux feuillets primaires s'ajoute bientôt un troisième feuillet intermédiaire : le mésoderme, né aux dépens de l'endoderme. C'est aux dépens de ce mésoderme que se forme surtout le mésenchyme, lequel fournira ultérieurement le sang, les vaisseaux, le tissu conjonctif, le *squelette* et la *sclérotique*.

Sans nous attarder à décrire en détail le développement embryologique de l'œil qu'il nous suffise de savoir que : le système nerveux pousse assez tôt son prolongement périphérique : les vésicules oculaires primitives puis secondaires.

Vers la sixième semaine en même temps que se manifeste la fermeture de la fente foetale en même temps que se pédiculise l'ébauche ectodermique du cristallin, le tissu mésodermique ambiant se condense autour de l'ébauche rétinienne pour former la future sclérotique et la future choroïde, qui s'individualiseront seulement après le troisième mois.

Comme il découle de cet exposé le squelette et la sclérotique ont même origine embryonnaire, le mésenchyme et la coexistence d'une lésion concomittente osseuse et sclérale semble bien due à une altération du mésenchyme chez l'embryon, idée qui a été particulièrement soutenue par Van Der Hoeve, de Kleyn, Voorhoeve, par Bauer.

Mais la lésion est-elle uniquement localisée au mésenchyme ? Les sujets porteurs de sclérotiques bleues sont bien souvent atteints comme nous l'avons vu, ou bien d'autres lésions oculaires d'origine ectodermiques (altérations du cristallin) ou bien de troubles de phanères constants soient troubles dentaires, soient ichtyose pilaire.

Souvent les troubles psychiques coexistant quelquefois avec une tumeur de l'encéphale viennent souligner de nouveau la participation de l'ectoderme.

Ainsi, en conclusion nous pouvons dire que le syndrome des sclérotiques bleues est une affection congénitale et héréditaire résumée par des altérations hypoplasiques du mésoderme et de l'ectoderme.

Lésions déjà ébauchées dans le chondriome et se transmettant de génération en génération suivant le mode mendélien.

Traitement

De ce fait il est bien hardi de vouloir puiser dans l'arsenal thérapeutique des éléments pour entreprendre le traitement étiologique d'une affection dont l'origine semble remonter à une lésion germinale : l'altération du chondriome. Tout au plus se contentera-t-on d'un traitement symptomatique qui se bornera à corriger cette fragilité osseuse ou les déficiences glandulaires lorsqu'elles existent.

Dans l'ostéogénèse l'altération portant sur la fixation, c'est donc vers la vitamine D qu'il faudra orienter le traitement.

Lesne, Huturel et Mlle Dreyfus See ont vu s'améliorer nettement l'état d'un nourrisson présentant des fractures multiples sous l'influence de sels calciques et associés à l'ergostérine irradiée, ils ont vu la calcémie monter de 0,110 à 0,120.

Ferri obtient un excellent résultat après quelques séances de rayons ultra violets, son observation est d'ailleurs intéressante à rapporter.

Il s'agit d'une enfant de 4 mois qui, à très peu d'intervalle, accumule 7 fractures dont une intra utérine, une pendant le travail, l'examen radiographique montre une grande perméabilité aux rayons X.

Il existe à l'examen clinique, un intervalle particulièrement marqué au niveau des sutures temporales et occipitales. Les fontanelles antérieures et postérieures sont agrandies. Le frontal complètement divisé les membres inférieurs incurvés en arc de cercle à concavité interne, déformation surtout marquée au niveau des tibias.

Un traitement aux rayons ultra-violets est institué : après 22 irradiations sur toute l'étendue du corps (la durée totale de ces irradiations étant de 7 heures).

Voici les résultats enregistrés : l'amélioration est nette et elle porte sur l'état général et sur l'état du squelette en particulier, au niveau des os du crâne on constate un rapprochement des sutures, le frontal qui était divisé est uniforme, à la radio la clarté est moins marquée et on note l'équilibre normal qui n'existait pas entre le calcium ionisé et le calcium total.

Breuer traite 3 cas par les sels de strontium et il obtient de bons résultats.

L'auteur retient le fait que le strontium stimule le tissu osseux lui donnant la possibilité de s'imprégner de calcium.

Beuer alterne la cure à base de strontium avec l'administration de calcium et des irradiations de rayons ultra-violets.

C'est là la thérapeutique à laquelle nous devons nous arrêter, notons cependant l'action favorable qui a été enregistrée en associant à l'ingestion de sel, de chaux, des extraits frais de parathyroïde ou de thymus (Goin).

Kaplan qui établit un parallèle entre fragilité osseuse et cycle menstruel, a noté de réelles améliorations par les extraits ovariens.

De tous ces traitements retenons l'action favorable de la vitamine D, du strontium, des extraits de parathyroïdes. Leur action n'est pas à négliger car elle contribue pour une grande part sinon à une guérison complète mais tout au moins à une amélioration notable de l'état général, en aidant la fixation du calcium à une augmentation de la solidité de l'os, et de sa résistance, supprimant dans la symptomatologie cette notion de fractures qui dans certains cas de fragilité excessive constituent une réelle infirmité.

au Dr. P. Goin
V. Goin

au Dr. Goin
T. Goin

M. au Dr. P. Goin
au Recteur de l'Académie de Paris
Brousseau

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAZZINI. Les Polycliniques, vol. XXXIX, p. 680, 192.
- ADAIRLIGHTON. Généralités sur les sclérotiques bleues. L'ophtalmoscope.
- AFKLERKER. Zur kenntnis de stoffwechsels bei osteogenesis imperfecta.
- AGNANTES. C. Un cas de syndrome de Van Der Hoeve. Bul. So. P. Fev. 1937, p. 116.
- ALEXANDER. Fragilitas assuum associated with blue sclerotics in four generations. Brit. Med. Jour. 1922, cit. DA. OGANO.
- ALMEIDAS (De). Sindromi das escleroticos azues. Ass. Med. inst. Penido Burnier. Avril 1935.
- AMMON. Krankheiten und bildungsfehler Menschlichen augen. Bd. VIII, 1841.
- APERT. Les hommes de verre; fragilité osseuse hérédofamiliale avec crâne à rebord, sclérotiques bleues et troubles auditifs. Presse médicale, 27 juin 1928, p. 805.
- APERT (Mlle) BACH et ODINET. Présentation d'une famille atteinte d'ostéopsathyrosis avec sclérotique bleue. Soc. Pédiatrie, 17 janv. 1929, p. 21.
- APERT et CAMBACEDES. Fragilité osseuse familiale avec sclérotiques bleues. Soc. Pédiatrie, 16 mars 1920.
- ARLABOSSE. Un cas de fragilité osseuse avec crâne à rebord et sclérotiques bleues. J. de Radiol. 1931, p. 92.
- ATTRAH. Blue sclerotics. Bull. Opht. sc. egypt, vol. XXVI.
- AUBINEAU. Le syndrome des sclérotiques bleues. S. O. P. 30 avril, 1923.
- BELJ. Somecrew pedigrees of hereditary disease. A) Polydactylism and syndactylism. B) Blue sclerotics and fragility of bone Ann. of eng. Vol IV, p. 41, 1930.
- BERARD. Cit. de Pehn et Guilbotel.
- BERNARD. Thèse Lyon. Le syndrome des sclérotiques bleues. 1934-35.
- BIONTOISKAJA. Zur frage der blauen Sklera Russk Ophtalm. Zeit. Bd. XII, 355, 1930.
- BLATT. Un cas de sclérotiques bleues, fragilité osseuse et carcinome primaire épibulbaire à caractère basocellulaire. Cit. par Viallefont, 1932.
- BLANCHARD. Chic. med. journ. 1876, cit. de Loddoni.
- BLEGVAD. Olaf und HAXTHAUSEN. Blaue sklerae and zonnbarer katarakt.
- BOLTEN. Hetvoorkomen von blaue sklerae unverband mit aangeboren Adwjnkinger. Ned. Kjdser v. gennesk. 1918, I. S. 560.
Rec. in Klin Monat f. Augen Bd. LXII. S. 274, 1919.
- BOLTEN. Ueger fragilitas ossuum congenita.
- BOLTON. Kl. M. für Augen. Janv. fev., 1924.
- BONNET et PAUFIGNE. Syndrome des sclérotiques bleues. Soc. d'Ophtal. Lyon. Séance 10 janv. 1934. Ann. Ocul. T. CLXXII, p. 161, 1935.
- BONNET et VERTHEIMER. Syndrome des sclérotiques bleues. Soc. Opht. Lyon, Séance 11 déc. 1934. Ann. Ocul. T. CLXXII, p. 225 1935.
- BORDENAVE. Citation de Galéazzi.
- BOREL. L'œil bleu; étude étiologique de la sclérotique bleue héréditaire ou non monosymptomatique ou accompagnée de dystrophie osseuse et de surdité. S. F. O. 1925, p. 421.
- BOREL. Le syndrome de Van Der Hoeve, œil et oreille. S. F. O. 1926.
- BOYD. Blue sclerotics Ann. Journ. of Opht. vol. III, p. 821, 1920.

- BREUER. Zur Therapie des osteopsathyrosis mit blauen Skleren Deut. Med. Woche. N. 41 s. 1735, 1933, II.
- BROCA et HERBINET. De l'osteopathyrosis ou fragilité osseuse dite essentielle; Rev. de Chir. p. 770, 1905.
- BRONSON. Sur la fragilité osseuse et son association avec les sclérotiques bleues et l'otosclérose Edemburgh med. jour. Avril 1917.
- BUCHANAN. Trans. Opht. Soc. V. Kingdorn, 1930.
- CARPELLI ed ANDO GIANNOTTI. Contributo allo studio della patologia delle ossa. La Pediatria, vol. XXX.
- CASANOVAS. Escleras azulesy fragilitad oséa.
- CASTELLI. Contributo allo studio clinico de la fragilitad ossea. La Pediatria, vol. XXXII.
- CHARAMIS. J. S. Annales d'oculistique. Oct. 1938, T. CLXXV.
- CHAUSSIER. Arch. Med. des enfants, 1918.
- COLEY. Brittle bones and blue sclera. Cit. de Goin.
- CONCETTI. Rendiconto statistico clinica Pediatrica di Roma.
- CORDERO. La sindroma della sclera bleu. Contributo clinico, 1936, archivo del ottalmo. Vol. XXXXII.
- CROCCO. Kl. M. für augen, 1920.
- CUSTODIS. Bleue Sklerèa graefis. Arch. Opht. Bd. CXXIX. S. 482, 1933.
- DESSOFF. Bleue sclerotics, fragile bones and deafness. Arch. of Opht. Vol. XII, p. 60, 1934.
- DIETRICH. Ostéogénèse imparfaite.
- DONATI. Malattie da lesioni delle paratiroidi. Relazione al XL congresso. Soc. I. T. Chirurgie Pavia, 1933.
- DURANTE. Distrophies osseuses congénitales. Bull. Acad. Méd. p. 445, 1905.
- DUYOL BEUTTNER et MICHELON. Un cas de displasie périostale. Loire, Méd. 1926.
- EDDOWES. Dark sclerotics and fragilitas ossuum. Brit. Med. 28 juillet 1901.
- ENGELBACH. Endocrine medicine. Spienfield III, cit. de Dessoff.
- EKMANN. Descriptio et casus aliquot osteo-malaciae Ediman, 1788.
- FAHR. Ueber osteo genesis imperfecta. Wirchows Arch. F. Path. Anat. Bd. CCLXI, 1926.
- FAIRBANK. Some remark on osteogenesis imperfecta. Proc. Roy. Soc. Med. Vol. XXIII, 1930.
- FERRI. Un caso de fragilita congenita delle ossa La Pediatria. V. XXX, 1925.
- FIESSINGER. Cit. de Mondor et Sicard.
- FERRI. Il dosaggio del calcio nel liquido cefalo-rachidiano del bambino. La Pediatria. Vol. XXXIV, 1926.
- FISCHER. Disorders of secretion of the endocrine glands. Associated with eyes diseases. Trans Ophtal. Soc. Ukingd. Vol. L., 1930.
- FOOTE. Clinical pediatros in diseases of the bones and goints. D. Appltton et Cº, 1927.
- FRONTALI. Fragilita ossea congenita e timo. La pediatria. Vol. XVIII, 1920.
- GALLEAZZI. Osteogenesi imperfecta et sclera bleus. Bul. Ocul. V. XIII, 1934.
- GALLENZA R. Sclera bleu con particularita non encorra descritte. Comunicaz. Soc. It. otoneuroftalmologica acqui. 24 nov. 1933.
- GLOVER. Ambliopia in identical twins Amer. Jour. Ophtal. V. XV, 1932.
- GOIN. Idiopathie osteopsathyrosis Amer, Jour. of Cancer V XVII, 1933.
- GUTZEIT. Sclérotiques bleues et fragilité osseuse. Kl. für Augen, 1922. T. LXVIII.
- GYLLENSWARD. Osteogenesis imperfecta und baue sklera. Act. Pediatria. Bd. XIII, 1932.

- HERMANN. Sclérotique bleue et fragilité des os chez un enfant de 2 ans. *Ann. of Dis. of child.* Mars 1915.
- HERMAN. Un pedigree de cinq générations de sclérotiques bleues. *The ophtalmoscope.* Août 1910.
- HEIN. Osteogenesis imperfecta with multipls fracturs at borth. An dinvestigations with special reference heredity and bleu sclera. *Jour. of bone a joint surg.* Vol. X, 1928.
- HIRSCHMANN. Untersuchungen uber sas krankheitsbild der « Blauen skleren ». *Zeits Klin. Med.* Bd. CXXVI, 1934.
- HOEVE van der und de KLEYN. Blaue sklera Knochenbruchigkeit und Schwerhorigkeit. *Neder. Tijds. Voor Geneesk.* Maart N. 13, 1927.
- HOEVE van der und de KLEYN. Blaue sklera Knochenbruchigkeit und Schwerhorigkeit. *Greafe's arch. f. Ophtal.* Bd. VC. S. 81, 1918.
- HUGUES CASEJUST VIALLEFONT et RATIE. Un cas de syndrome de van der Hoeve. VI, congrès, d'O.N.O. Montpellier, 1932.
- HUTINEL. *Arch. Méd. des Enfants*, 1918.
- KAPLAN. Multiples fractures associeted with bleu sclera *Jour. bone Surg.* Vol. XVI, 1934.
- KAZNELSON. Ueber das syndroms der blauen sklera. *Ruusky oftalmologic; Zurnal.* Vol. V, 1926.
- KLOTZ. Osteogenesis imperfecta *Journ. of Pathol. and Bactério.* V. XIII, 1908-1909.
- KNAPP. A case of bleu sclerotics. *Amer. Journ. of Ophtal.* V. XII, 1929.
- KUNII. Ueber einen stambaum der blauen sklera und ihre Vererhangstheoriteschen grundlagen. *Zeits. Fur Augen* Bd. LXXI, 1930.
- LAEDERICH MAMOU et BEAUCHESNE. Syndrome de Van Der Hoeve (fragilité osseuse sclérotiques bleues et surdité). *Soc. Méd. Hop.* 24 juin 1932. N° 297.
- LAIGNIER. Les clérotiques bleues dans la maladie de Van Der Hoeve. Thèse de Paris, 1930. N° 297.
- LANNOIS et GAILLARD. Yeux ardoisés et surdité totale. Un cas acquis et incomplet du syndrome de Van Der Hoeve. *Ann. Oto. Laryngo.* N° 2, 1933.
- LIARAT, VOISIN et TIXIER. Notes sur les altérations de la contractilité musculaire (électro-diagnostic au cours de l'ostéopsathyrose). *Soc. Biol.* 1909.
- LESNE HUTINEL DREYFUS SEE. Maladie de Lobstein chez un nourrisson (calcémie normale contrastant avec la diminution de la teneur en chaux du squelette et lésions anatomo-pathologiques). *Soc. Péd.* 9 juil. 1929.
- LESNE et LANGLE. Ostéopsathyrosis. *Arch. des maladies des enfants*, 1920.
- LICSKO. Blaue sklera und Knochenbruchigkeit (sitz. umgar; *Ophtal Gessel*, 1928).
- LOBSTEIN. *Traité d'Anatomie pathologique* Edition Levrault, Paris, 1833.
- LODDONI. Su di un caso du sclera bleu (ostéopsatirosi). *Bull. Ocul.* V. XI, 1932.
- MACCIOTTA. Consideratione su un caso di fragilita ossea congenita studi; *Sassaresi seri.* II. Vol. VI, 1928.
- MAJEWSKY. Sclera coerulea *Klinika Oczna.* Bd. XI, 1933. *Rec. in Klin. Monat f. Augen.* Bd. XCI, 1932.
- MASPETROL. Un cas de la maladie de Van Der Hoeve. *Bul. Soc. Ophtal.* Paris, N° VI, 1933.
- MEISSNER. *Kl. Woch* Jan. 1924.
- MONDOR et SICARD. Un cas d'ostéopsathyrose maladie de Lobstein. *Presse Médicale.* Année XL, N° 92, 1933.
- MORARD. Arachnodactylie et ectopie bilatérale des cristallins. *Arch. d'Ophtal.* T. LII, 1935.
- MORARD. Les manifestations oculaires dans les distropies osseuses. *Oranie Médicale.* Mars 1939.
- MORAX. Syndrome des sclérotiques bleues. *S. O. P.* 26 mai 1923.
- MORI et HIROTA. Citation de Kunii.

- MOURIQUAUD BERNHEIM et GEDALLIAN. Un cas de dysphasie périostale. Arch. de Méd. des Enfants. T. XXXIV, 1931.
- MOURIQUAUD MICHEL et SANYAS. Adjuvants et antagonistes de la nutrition osseuse. Presse Médicale. N° 64, 1923.
- MUKERJA SK. Un cas de sclérotiques bleues par syphilis congénitale. Bull. All. Med. Ophtal. 5 avril 1935.
- NOKLAS. Osteogenesis imperfecta. Beit. zur Pathol. Anato. und allgemeinen. Anat. Bd LVI, 1906. Citations de Pelin et Guillotel.
- OTTLEY. Osteospathyrosis (Lobstein discause). A critical review Arch. dis. child. Vol. VII, 1932.
- PELM et GUILLOTTEL. Sur la dysplasie périostale ou ostéogénèse imparfaite. Revue française de Pédiatrie. Vol. III, 1929.
- PFEFFER. Beitrag zur Lehre von den osteogenesis imperfecta tarda. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk. Bd. LXXXIII, 1924.
- RATNER. Tumor del mittel hirns. Kl. Woche, 25 mars 1925.
- RIFADEAU-DUMAS DEBRAY SAIDMAN. Fractures multiples chez un nourrisson guéri par les rayons ultra-violet. Bull. Soc. Pédiatrie, Paris, 1925.
- RONCHI. L'Acondroplasia. La Pediatría. Vol. XXXII, 1924.
- ROSENFELD.
- ROTCHILD.
- RUBINI. Contributo alla conoscenza della osteopsirotosi idiopatia. La Pediatría. Vol. XLII.
- SCHABAD. Der Stoffwechsel bei angeborene Knochenbrüchigkeit Zeits f. Kinder 1914 (citation de Macciotta).
- SCHNEE. Zur frage der beziehung der blauen sclerzforbung brüchigkeit der knochen Klinischeskaja Medicina Bd II, 1924. Rec. in Zentral Zeit. Opht. Bd XV, 1926.
- SINGER.
- SORRENTINO. Contributo Anatomico Clinico alla conoscenza dell'osteogenesi imperfetta. La Pediatría. Vol. XXIX, 1931.
- SORRENTINO. Sull osteogenesis imperfetta congenita. Sezione Napoletana. Soc. It. Pediatría rec. dans la Pediatría. Vol. XLII, 1934.
- STENVERS. Remarques radiographiques au sujet du travail de Van Der Hoeve et de Kleyn, Von greafs Arch. für ophtal. Janvier 1928.
- STIEFFLER. Zur Klinik und mit Pathogenese des Syndroms der blauen skleren. Dsch. Zeits. f. Nervenheilk. Bd. XCIV, 1926.
- STOBIE. The association of blue sclerotics with brittle bones and progressive deafness. Quart. Jour. of med. Vol. XVII, N° 67, 1925.
- TANTURRI V. Knochenbrüchigkeit, blaue Skleren und Schwerhörigkeit. Zeits f. Laryng. Rhino. Otol. Bd. XXI, 1931.
- TERRIEN, SAINTON, P. VEIL. Deux cas de syndrome de Van Der Hoeve. S. O. P. 19 février, 1927.
- TOGANO. Ueber drei Stammbäume der blauen sklera. Zeits für Augen. B. LXXXII, 1930.
- TO'TH. Fall von blauer Sklera (Ungar Ophtal Gesell). Budapest, 1933.
- VOGT. Discussione sulla relazione di Borel. Sitzung Schweiz Ophtal. Gesell. 1925.
- VIALLEFONT. Le syndrome des sclérotiques bleues (situation nosographique rapport avec l'ostéose parathyroïdienne). Ann. Oculistique. : CCXX, Année 1933.
- VOORHOEVE. Das Krankheitsbild der blauen Skleral im Zusammenhang mit anderen erblichen bzw. angeborenen. Abweichungen Neder tijdschergeneesk 1917. I. S. 1873.
- WAGONER. Idiopathic osteospathyrosis. Amer. of surg. Vol. LXXX, N° 1, 1924.
- WIECHMANN und PAAL. Zur Klinik der sog blauen skleren Münch Med. Wochensh. 72, N° 6, 1925.
- WIRTH. Blaue skleren und Knochenbrüchigkeit (verein der Augenschlesiens und Posens).

